

УДК: 616.1 – 085: 615.015.23: 546.41

АНТАГОНІСТИ КАЛЬЦІЮ: ГЕМОРЕОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ У ХВОРИХ СЕРЦЕВО-СУДИННОЮ ПАТОЛОГІЄЮ (огляд літератури)**Кишко М.М., Бичко М.В., Когутич І.І., Яворський І.А., Січка Е.М., Бичка Я.М.***Ужгородський національний університет, кафедра госпітальної терапії; Закарпатський обласний кардіологічний диспансер, м. Ужгород*

Вступ. Важливе місце в патогенезі серцево-судинних захворювань займають реологічні властивості крові. Вивчення в'язкості крові важливо з декількох причин: по-перше, вона визначає резистентність кровоплину у великих судинах [77]; по-друге, вона пов'язує діяльність мікросудин, де існують певні особливості, із швидкістю руху крові, до яких в'язкість має безпосереднє відношення.

Величину в'язкості визначають декілька чинників: гематокрит, в'язкість плазми, агрегація і деформація еритроцитів [28], а також стан гемостазу [14].

Найбільш вагомою причиною змін в'язкості плазми крові (а отже – і крові в цілому) є її протеїновий склад [83, 94, 78]. Найбільший вплив мають на неї α_2 -макроглобуліни, ліпопротеїди низької та дуже низької щільності, імуноглобуліни та фібриноген [78], тобто ті органічні речовини, що мають асиметричну молекулу, що визначається відношенням довжини молекули до діаметра. Для фібриногену, наприклад, це співвідношення становить 18,4:1 [65].

На в'язкість плазми крові впливає ще багато чинників, серед яких, зокрема: стать (вона вища у чоловіків), вік (зростає у літніх людей, завдяки збільшенню кількості фібриногену та ліпопротеїдів [95], вагітність (в'язкість зростає) та ін.

Встановлена кореляція між АТ та в'язкістю плазми [76].

Досить велике значення має рівень ЛП низької і дуже низької щільності [113], в той час як рівень тригліцеридів такого впливу не має [65]. Це питання обговорюватиметься далі.

Зміни реологічних властивостей крові є супутниками серцево-судинних захворювань, причому в деяких випадках вважають, що саме вони є первинними.

Доведено, що текучість крові та гематокрит асоціюються із атеросклерозом [49], причому це стосується не тільки крові, в цілому, а й текучості самої плазми [70]. Найбільш імовірною об'єднуючою ланкою тут є ліпопротеїди. Маємо на увазі як їх безпосередній вплив на кров, так і спровоковане ними атеросклеротичне пошкодження судин.

Атеросклероз розпочинається дизліпопротеїдемією, коли в крові збільшується вміст ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і зменшується вміст ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) [23, 103, 85, 24, 39].

Цей дисбаланс в крові призводить до дисбалансу розподілу холестерину між кров'ю і тканинами [23, 42, 103], що, врешті-решт, зумовлює появу атеросклеротичних ушкоджень артерій, в тому числі і коронарних [62]. Атеросклеротичні "бляшки" активують обтуруючий тромбоз цих судин, що майже у 100% випадків лежить в основі інфаркту міокарда [12, 15].

Крім того, зміни ліпідного складу плазми знаходять своє відображення в змінах властивостей тромбоцитів, а саме - в їх агрегаційній активності [36, 96, 97]. Отримані докази того, що ліпопротеїди низької щільності підсилюють агрегацію тромбоцитів, яку ініціюють інші агенти, а високої - гальмують [41, 2].

Важливо відзначити, що не тільки властивості крові та її склад впливають на стан стінок судин. Є і зворотний вплив - атеросклеротичні ушкодження артерій впливають на стан крові, яку можна розглядати як електрореологічну рідину [33].

Про значущість ліпідного складу плазми крові для її в'язкості свідчать дані В.А. Люсова [28] на тлі збільшення цього показника у хворих на АГ (при швидкості зсуву 40.4с-1) з $4,65 \pm 0,28$ сП до $5,82 \pm 0,36$ сП. Збільшувався також вміст холестерину, тригліцеридів

і зменшувався вміст холестерину ЛП високої щільності (з 53,8% до 38,2%, $P < 0,05$).

Достовірно встановлений зв'язок між в'язкістю крові і АГ [51, 79, 81, 73, 28]. Збільшення в'язкості крові є одним з чинників гіпертонії: а) збільшується загальний судинний опір [50]; б) зменшується венозний приплив крові до серця; в) такі складові реології крові, як гематокрит та рівень фібриногену, є предикторами такого ускладнення АГ, як інсульт [112].

Гіпертонічна хвороба збільшує в'язкість крові [79]. В цьому винні декілька чинників: гематокрит, в'язкість плазми, ригідність еритроцитів та ін.

Гематокрит при АГ зростає [104, 59, 28], що пов'язано із зменшенням об'єму плазми крові і, відповідно, відносним еритроцитозом [102]. З розвитком АГ збільшується перехід з екстрацелюлярного русла, що призводить до плазмопенії [71].

Є і зворотній вплив гематокриту на в'язкість плазми, причому, між ними існує пряма позитивна кореляція [82].

При АГ відмічено збільшення в'язкості плазми [28] з 1,24сП до 1,42 сП ($P < 0,05$). Найбільш імовірною причиною цього є гіперфібринемія, що пояснюється зниженням катаболізму фібриногену (майже на 25%) у цих умовах [101].

Цікавою є динаміка ще одного показника реології крові - здатності еритроцитів до деформації. Це впливає хоча б з того, що діаметр цих клітин значно більший діаметра капілярів і стає необхідною зміна форми червоних клітин крові [99]. Відомо, що така здатність крові суттєво зменшується при ниркових і печінкових хворобах, алкоголізмі [99] і це погіршує стан здоров'я людей.

На відміну від еритроцитів, тромбоцитів у крові значно менше, та й їхні розміри нерівноцінні: тромбоцити становлять 0,2-0,5% об'єму крові, а еритроцити - 35-45%. Незважаючи на це, вплив перших на в'язкість крові досить великий, особливо в тих ділянках судинної мережі, де діаметри тромбоцитів і капілярів майже однакові [106]. Однак і в великих судинах вплив тромбоцитів досить великий, оскільки вони утворюють певні кластери та агрегати. На це впливають: адгезивні властивості самих тромбоцитів, наявність окремих видів білків (фібриноген) і, нарешті, інші клітини, зокрема еритроцити, які збільшують здатність тромбоцитів до агрегації [107].

В процесі розвитку гіпертонії здатність еритроцитів деформуватися зменшується, що, на думку цих авторів, може бути або однією з причин розвитку в цієї хвороби, або її наслідком. Найбільш імовірним є перше припущення. Не можна виключати й те, що на деформацію еритроцитів впливає згадувана вище зміна ліпідного складу плазми крові [28].

В процесі прогресування атеросклерозу зростають прояви ІХС і, відповідно, зростає в'язкість крові [82, 83, 84, 108, 13, 36]. Це відбувається з таких причин:

- збільшення гематокриту (тут, як вважають [53], може відбуватися значне - до 82% зменшення об'єму плазми, що слід вважати компенсаторним механізмом до зменшення серцевого викиду);

- зростання в'язкості плазми [82, 108];
- збільшення агрегації еритроцитів [108];
- зростання рівня фібриногену [63].

Крім вище наведених, є ще декілька чинників в'язкості. Так, в розвитку ішемічної хвороби серця приймають активну участь різні простагландини та циклічні нуклеотиди [56, 16, 29], що діють не лише на серце, але й на тромбоцити, які також можуть ушкоджувати серце [98,21]. Не випадковим є взаємозв'язок вмісту кількості тромбосану ТхВ2 в крові і агрегаційної активності цих клітин ($r = 0,57$, $P < 0,05$). Виникає питання: що є первинним - нестабільність міокарда, чи зміни тромбоцитів? На думку В.А. Люсова та В.И. Савчука [30], первинними є зміни властивостей тромбоцитів.

Все ж головним чинником зростання в'язкості крові є гемостазіологічні зміни. Це пов'язано з тим, що тромбоцитарні агрегати уповільнюють плин крові [52, 110], що безпосередньо впливає на збільшення її в'язкості. Зрозуміло, що із збільшенням кількості фібриногену (він утворює містки між еритроцитами) агрегація збільшується.

Як відмічають О.Й. Грицюк, К.М. Амосова та І.О. Грицюк [14], процес активації коагуляційної системи починається вже з перших проявів атеросклероза, бо порушення рівноваги систем згортання - протизгортання, є постійним компонентом атеросклеротичних бляшок. В процесі розвитку атеросклероза знижуються антиагрегаційні властивості судинної стінки [4, 31] та різко пригнічується фібриноліз. Паралельно збільшується вивільнення прокоагулянтів з тромбоцитів [74]. Всі ці порушення спрямовують систему підтримання рідкого стану крові в бік збільшення в'язкості, яка ще більш зростає під час розвитку ІХС, що встановлено експериментально [14]. Вони досліджували такі показники: індекси тромбоеластографії, фібриноген, розчинний фібрин, тромбопластиновий час, анти-тромбін III, гепарин та ін. Дослідженнями встановлено гіперкоагуляція та компенсаторна активація фібринолізу на більш пізніх стадіях розвитку хвороби. Важливо відзначити, що ступінь змін гемостазу корелював із важкістю стану хворих. Серед причин гіперкоагуляційного синдрому при ІХС є: подальше порушення рівноваги тромбосан-простаглінової системи [28], зміни ліпідного обміну - збільшення рівня холестерина, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності [27], збільшення агрегаційної активності еритроцитів [28], збільшення коагулюючої здатності та протромбінової активності лейкоцитів та ін. С.І. Моїсєєв, В.А. Лапотніков, А.Н. Карцев [35] і С.І. Моїсєєв [34] продемонстрували залежність прогресування стенокардії від зростання в плазмі вмісту фактора Вілебранда. Існує також залежність стану тромбоцитарно-судинної гемостатичної системи від характеру аритмій серця [29].

Зрозуміло, що все це негативно впливає на хворого: збільшуються атерогенез, тромбогенез, навантаження на серце та ін. [79]. Окрім того, напади стенокардії не завжди можна пояснити стенозами, до яких пряме відношення має утворення тромбоцитарних

агрегатів і, так званих, тромбоцитарних тромбів у місцях цих самих стенозів [89, 88, 38]. Найбільш суттєві порушення системи гемостазу виявлено при нестабільній стенокардії, коли головним патогенетичним фактором стає утворення мікротромбів [40, 11]. Звідси стає зрозумілим, чому в розвитку нестабільної стенокардії [47] суттєву роль відіграє зниження антитромбогенної активності судинної стінки [54, 80, 60, 22].

Детальний аналіз гемомікроциркуляторних змін, що відбуваються в процесі розвитку серцевої недостатності, зроблено в роботі П.Ф. Дудки [17]. Були обстежені хворі після дрібновогнищового інфаркту міокарда (за 3-4 роки до цих дослідів), у яких виявлено збільшення агрегації тромбоцитів з 34,7% до 39,6% і вище (при прогресуванні недостатності) - до 45,1%. На 26% зменшилась дезагрегація цих клітин. Аналогічні дані отримані щодо еритроцитів. Про взаємозв'язок стану агрегації клітин крові і міокарда свідчить обернений кореляційний зв'язок між ними ($r = -0,42$). Можливою причиною збільшення агрегації тромбоцитів є зміна структури цих клітин (збільшення псевдоподій), що зумовлює вивільнення агрегатів [17].

Паралельно зростала і в'язкість крові: при швидкостях зсуву 1 с-1 до 11,3 мПа·с, при 2 с-1 до 7,5 мПа·с, що достовірно перевищує дані контролю.

Аналогічні закономірності виявлено з боку таких показників, як межа текучості, яка зросла з $3,58 \pm 0,2$ мПа до $5,11 \pm 0,24$ мПа ($P < 0,001$), а також коефіцієнт агрегації еритроцитів ($P < 0,001$).

Виходячи з досить тісного взаємозв'язку гемореології з патогенезом ІХС, зрозуміло прогностичне значення її показників [19, 46]. Використання реологічних показників у якості інструменту прогнозу має такі підстави [20]:

а) зростання агрегації тромбоцитів - це один з головних механізмів розвитку інфаркту [58, 54];

б) зростання рівня фібриногена і фактора VII є незалежним фактором ризику ІХС [87];

в) збільшення рівня фібриногена, фактора V, в'язкості крові та гематокріта у хворих на ІХС є ознакою майбутнього повторного інфаркту міокарда [86, 20].

Детальний аналіз прогностичної вартості гемореологічних показників дав змогу зробити декілька важливих висновків:

по-перше, найбільш цінними показниками в зв'язку з цим є гематокріт, в'язкість крові, вміст фібриногену та ступінь активності тромбоцитарної ланки (маємо на увазі адгезію і агрегацію цих клітин);

по-друге, сумарна прогноуюча вартість всіх параметрів реології крові щодо летального наслідку складає 91,7% [20].

Важливе прогностичне значення показників реології крові (рівень фібриногену) підтверджують дослідження щодо прогнозу інфаркту [9].

В роботах I. Wiczorek [111] і S. Yusuf [114] доведена залежність несприятливого прогнозу у хворих з нестабільною стенокардією від зниження фібринолітичної активності судинної стінки. Поганий прогноз також у хворих із зниженим рівнем антитромбіна III у плазмі крові [1].

Оскільки АК діють на основні патогенетичні механізми хвороб серця і судин (які в свою чергу пов'язані з реологією крові), то стає зрозумілим вплив цих ліків на стан густини крові та її складові.

Найкраще вивчений вплив АК на процеси агрегації тромбоцитів, який має принципове значення в патогенезі як гіпертонії, так і ІХС [18].

Достовірно встановлено, що іони Ca^{2+} проникають у тромбоцити під час їх агрегації під дією активаторів типу АДФ або тромбіну [67]. Це пояснює ефективність застосування АК як антиагрегантів.

Доведено, що в тромбоцитах хворих на гіпертонію не тільки підвищений вихідний рівень концентрації Ca^{2+} , але й спостерігається його значне зростання під впливом тромбіну [37, 44].

Зрозуміло, що зниження коагуляційного потенціалу крові в цих умовах може бути досить вагомим аргументом на користь застосування АК, який, насамперед, обмежує доступ кальцію до клітин-учасників зсідання крові [6].

Ю.Б. Белоусов [5] вивчав дію АК нікардипіна (пердипіна), який 60 хворих приймали 3-4 рази на добу (добова доза 60-120 мг). Встановлено, що у більшості хворих (70%) існує спонтанна агрегація тромбоцитів (особливо при стабільній стенокардії навантаження III функціонального класу). Ступінь агрегації тромбоцитів при великій концентрації індуктора агрегації АДФ був знижений у хворих зі стенокардією, що виявилась вперше, і підвищений у тих, хто страждає на часті і тяжкі приступи стенокардії. Під дією нікардипіна було отримано такі результати: незалежно від вихідного ступеня спонтанної агрегації вона знижувалась: до лікування $3,88 \pm 0,64\%$, після - $1,44 \pm 0,24\%$ ($P < 0,01$). АДФ-ініційована агрегація тромбоцитів знизилась на $18,2 \pm 3,1\%$ ($P < 0,01$). Відмічено зниження вмісту тромбоксана В2: у хворих з початковою підвищеною агрегацією тромбоцитів на $18,1 \pm 4,1\%$ ($P < 0,05$), а у тих, у кого АДФ-індукована агрегація була нормальною - на $13,1 \pm 2,3\%$ ($P < 0,05$). Встановлено тенденцію до підсилення синтезу простаглініна. Препарат був ефективним як при стабільному, так і нестабільному розвитку ІХС. Важливим є той факт, що вказані зміни гемореологічних показників мали місце на тлі покращення загального клінічного стану.

У своїй роботі J. Dale, K.H. Landmark, E. Myhre [55] висвітлили стан реологічних властивостей крові через годину після прийому волонтерами ніфедипіна. Було встановлено, що адгезивність тромбоцитів не змінилась. Швидкість первинної агрегації тромбоцитів під дією АДФ знижувалась, причому, із зростанням дози препарату, вона зменшувалась ще на 20-26%. Падала і швидкість агрегації, індукованої колагеном ($2,1$ мкг/мл) в середньому на 23% (з $2,41 \pm 1,11$ до $1,86 \pm 1,09$ одиниць). Дещо зростав час кровотечі - з $5,1 \pm 1,6$ до $5,7 \pm 1,8$ хвилини.

Аналогічні результати (залежне від концентрації гальмування агрегації тромбоцитів та зниження росту концентрації Ca^{2+} у відповідь на колаген) наведено в статті N.A. Alarayed, M.B. Cooper et al. [45], що при-

свячена дії цілої групи препаратів - нафтопіділа, док-сасосіна та ніфедипіна.

Ґрунтовне дослідження впливу АК на гемореологічні показники було проведено К. Takahara [100], які вивчали вплив ніфедипіна на агрегацію *in vivo* та *in vitro*. Для цього піддослідні приймали 10 мг препарату *per os*, після чого концентрація препарату в плазмі досягала 0,05 - 0,06 мкг/мл [66]. Через 90 хвилин після прийому пропонували фізичне навантаження, і знову аналізували здатність тромбоцитів до агрегації. Було встановлено, що даний АК інгібує прискорення агрегації, яке викликане навантаженням. *In vitro* показано, що ніфедипін в концентрації 10 мкг/мл також гальмує агрегацію, причому його ефективність була вищою тоді, коли агрегацію ініціювали колаген і адреналін, а не АДФ. Аналогічні дані отримали й інші дослідники [69, 91].

Р. Nan, С. Boatwright, N. Ardlie [64] у своїй роботі звертають увагу на те, що антиагрегаційна дія АК залежить і від природи індуктора агрегації. Так, для гальмування агрегації, де індуктором був адреналін, потрібно в 5 разів менше блокатора кальцієвих іонів, ніж у випадку, коли утворення тромба ініціюється колагеном.

Аналогічні дані щодо покращення реологічних властивостей крові при застосуванні АК наведено і в інших роботах [64, 72, 105, 61].

Покращення реологічних характеристик крові під дією АК може бути однією із складових оптимізації мікроциркуляції, що має місце, наприклад, при прийомі амлодипіна [3, 75]. Зрозуміло, що цей факт треба враховувати при поясненні зменшення імовірності ішемічних епізодів ІХС при амлодипіновій терапії [93].

Як уже згадувалось вище, найімовірнішою причиною вказаних змін реології крові під дією АК є пряме гальмування проникнення Ca^{2+} у тромбоцити. Є й інші пояснення цьому.

В статті Y. Ikeda [68] висловлюється припущення, що згадані препарати активують синтез простагліцину в судинній стінці, а G. Davi, S. Nivo [57] та G. Latta, R. Verheggen, W. Rucker [72] вважають, що зменшується синтез тромбоксану.

Жорсткість мембран еритроцитів, що супроводжує стенокардію, зменшується ніфедипіном, що можна

діагностувати за збільшенням фільтрації цих клітин [109]. Цікаво, що у здорових волонтерів такого впливу даного АК не спостерігали [92]. Про зменшення жорсткості еритроцитів, що супроводжує і гіпертонію, пишуть і інші автори, зокрема М. Montagnani [90].

Одним з механізмів впливу АК на кров є кальційпов'язуюча дія цих препаратів. В.В. Коломієць та К.А. Мерзон [26] встановили, що при дії верапамілу, ділтіазему, ніфедипіну, фелодипіну та інших препаратів загальний вміст Ca^{2+} в сироватці не змінюється, але на 0,09 - 0,15 ммоль/л знижується концентрація кон'югованого іону. Цей механізм спрацьовує досить швидко (через 2-3 год. після приймання ліків) і реалізується не шляхом адсорбції кальцію самими АК, а за рахунок змін кальційпов'язуючих білків плазми [25].

Крім того, при тривалому лікуванні АК знижується швидкість кишкової адсорбції та збільшується швидкість ниркової екскреції за рахунок пригнічення реабсорбції в проксимальному відділі нефрону [8].

Завершуючи обговорення реологічних ефектів АК, хочемо звернути увагу на неоднозначність цих впливів [18]. Авторами було виявлено декілька принципово важливих моментів:

а) з'ясувалося, що при стабільній стенокардії лише у 57% хворих агрегаційна здатність тромбоцитів була підвищеною, в той час як у 39% вона була нижча від норми;

б) дія АК була неоднозначною і залежала від вихідного агрегаційного стану: при зниженій активності тромбоцитів під дією АК спостерігали збільшення амплітуди АДФ – агрегації цих клітин крові. Якщо ж на початку приймання АК функціональна активність тромбоцитів була підвищеною, то препарати призводили до зниження амплітуди АДФ – агрегації та збільшення дезагрегації цих клітин.

Висновки. Виходячи з цих особливостей фармакології АК, можна стверджувати, що в механізми терапевтичної дії цих препаратів суттєву роль грає позитивний вплив на рідинні властивості крові, що виражається в зменшенні густини крові, агрегаційної здатності еритроцитів та концентрації великомолекулярних речовин (в т.ч. і фібриногену).

ЛІТЕРАТУРА

1. Аверков О.В., Качалков Д.В., Грацинаский Н.А. Нестабильная стенокардия: связь данных обследования при поступлении с исходами в период госпитализации. Значение показателей гемостаза // Кардиология.- 1994.- №7.- С.11-21.
2. Азизова О.А., Власова И.И. Влияние липопротеинов, модифицированных перекисными окислением липидов, на агрегацию тромбоцитов // Бюлл. эксп. биол. и мед. - 1993.- №11.- С.485-487.
3. Амосова Е.Н., Белорусец А.Л. Влияние амлодипина на состояние центральной и периферической гемодинамики больных с хронической сердечной недостаточностью // Укр. кардіолог. журн.- 1999.- №2.- С.37-41.
4. Балуда В.П., Соколов Е.Н., Балуда М.В. Лабораторная диагностика состояния антикоагуляционной функции сосудистой стенки // Лаб. дело.-1988.- №7.- С.32-35.
5. Белоусов Ю.Б. Гемореологические исследования при ишемической болезни сердца // Кардиология.- 1986.- Т.26, №6.- С.115-118.
6. Белоусов Ю.Б., Разумов В.Б. и др. Сравнительная эффективность антиагрегационного и гипотензивного эффекта кардила и изоптина // Применение препарата кардил (дилтиазем) в лечении сердечнососудистых заболеваний.- М., 1989.- С.28-30.
7. Бичко М.В. Антагоністи кальцію в кардіологічній практиці. Досягнення і проблеми.- Ужгород-2001.- С.138-179.

8. Бобров В.О., Коломієць В.В. Вплив блокаторів кальцієвих каналів на стан гормональної регуляції у хворих на гіпертонічну хворобу: можливості підвищення ефективності антигіпертензивного лікування // Укр. кардіолог. журн.- 1994.- №5.- С.15-18.
9. Бондарева З.Г. Хроменков И.И. Метод экспертных оценок в прогнозировании инфаркта миокарда при нестабильной стенокардии // Кардиология.- 1986.- Т.26, №7.- С.27-31.
10. Васильева Н.Н., Лупанов В.П., Наумов В.Г. Оценка эффективности длительного лечения коринфаром больных постинфарктным кардиосклерозом со стенокардией и желудочковыми нарушениями ритма сердца // Кардиология.-2000.-№4.-С.15-18.
11. Грацианский Н.А., Попов Ю.М., Панченко Е.П. и др. Нестабильная стенокардия: частота внутрикoronарного тромбоза в зависимости от наличия клинических признаков коронарного спазма // Кардиология.- 1988.- №8.- С. 100-102.
12. Грицюк А.И. О коронаротромбозе как основном патогенетическом факторе инфаркта миокарда при атеросклерозе венечных артерий сердца // Кардиология.- 1974.- №2.- С.- 22-32.
13. Грицюк А.И. Итоги и перспективы изучения тромбообразования при ишемической болезни сердца // Врачебное дело .- 1989.- №5.- С. 5-9.
14. Грицюк А.И., Амосова Е.Н., Грицюк И.А. Практическая гемостазиология.- К.: Здоров'я, 1994.- 256 с.
15. Грицюк А.И., Гватуа Н.А., Следзевская И.К. Инфаркт міокарда.- Киев, 1989.
16. Дорофеев Г.И., Шанин Ю.Н. Диагностическое и прогностическое значение определения содержания циклических нуклеотидов при нарушении сердечного ритма // Военно – мед. журн.- 1985.- №2.- С.59-60.
17. Дудка П.Ф. Гемомікроциркуляція та функціональна активність калікреїн – кінінової системи крові при ранніх стадіях серцевої недостатності, зумовленої ішемічною хворобою серця // Укр. кардіолог. журн.- 1995.- №4.- С.29-31.
18. Жаров Е.И., Асоков В.А. Состояние гемостаза у больных со стабильной стенокардией и пути влияния на него различных групп антиангинальных средств // Кардиология.- 1996.- Т.36, №5.- С.18-21.
19. Задиоченко В.С., Багатырева К.М. Возможности лечебной коррекции нарушений тромбоцитарно – сосудистого гемостаза и реологии крови у больных ишемической болезнью // Кардиология.- 1996.- Т.36, №5.- С.22-26.
20. Иващенко Т.И. значение нарушений реологических свойств крови и системы гемостаза для прогноза ишемической болезни сердца // Укр. кардіолог. журн.- 1998.- №3.- С. 26-29.
21. Кириченко Л.Л., Масенко В.П. Влияние антиагрегационных препаратов на тромбоцитарный и сосудистый гемостаз // Терапевт. архив.- 1986.- №6.- С.70-72.
22. Киричук В.Ф., Шварц Ю.Г. Показатели сосудисто – тромбоцитарного механизма гемостаза и ближайший прогноз нестабильной стенокардии // Кардиология.- 1998.- Т.38, №5.- С. 14-17.
23. Климов А.Н. Атеросклероз // Превентивная кардиология / Под ред. Г.И.Косицкого.- 2-е изд., перераб. и доп.- М.: Медицина, 1987.- С.239-316.
24. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз.- Санкт-Петербург.- 1995.- 304 с.
25. Коломієць В.В. Зависит ли эффективность антагонистов кальция от концентрации кальция в плазме крови ? // Укр. кардіолог. журн.- 1997.- №2.- С. 76-78.
26. Коломієць В.В., Мерзон К.А. О возможности направленного фармакологического воздействия на внутрисосудистое связывание ионов кальция: новый аспект фармакодинамики // Терапевт. Архив.- №9.- С.86-90.
27. Коцкомбас Е.М. Агрегация тромбоцитов у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от гиперлипопротеидемии // Клин.медицина.-1986.- Т.64, №1.- С.72-74.
28. Люсов В.А., Дудаев В.А. Реологические свойства крови у больных гипертонической болезнью // Кардиология.- 1986.- Т.26, №8.- С.70.
29. Люсов В.А., Дудаев В.А. Изменения тромбоцитарно – сосудистого гемостаза и содержание циклических нуклеотидов под влиянием антиаритмической терапии у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология.- 1989.- Т.29, №1.- С.9-13.
30. Люсов В.А., Савчук В.И. Патогенетическая роль изменений тромбоцитарно – сосудистого гемостаза развитии электрической нестабильности миокарда // Кардиология.- 1991.- Т.31, №1.- С.32-34.
31. Марков Х.М. Простаглицин – тромбоксановый баланс и факторы риска ишемической болезни сердца // Кардиология.- 1989.- №9.- С. 5-12.
32. Марцевич С.Ю. Лечение антагонистами кальция больных ишемической болезнью сердца // Русский медицинский журнал.-2000.-№2.-С. 78-82.
33. Мацепуро А.Д. Структурирование в электрическом поле и состав электрореологических суспензий // Электрореологи: исследование и приложение.- Минск, 1981.- С. 27-51.
34. Моисеев С.И. Роль гемостаза и реологии при стабильной и прогрессирующей стенокардии напряжения // Кардиология.- 1988.- Т.28, №11.- С.67-71.
35. Моисеев С.И., Лопатников В.А., Карцев А.Н. Особенности изменений микроциркуляторного гемостаза у больных со стенокардией напряжения // Терапевт. Архив.- 1986.- Т.58 №5.- С. 30-33.
36. Мрочек А.Г. Тромбоциты, липиды и гормоны при атеросклерозе и ишемической болезни сердца // Кардиология.- 1989.- Т.29, №9.- С. 102-107.
37. Орлов Ю.В., Покудин Н.И., Постнов Ю.В. Внутриклеточная концентрация свободного кальция в тромбоцитах: особенности выявляемые при артериальной гипертензии // Кардиология.- 1984.- Т.24, №10.- С. 93-98.
38. Панченко Е.П. Стенокардия, тромбоксан А2 , простаглицин. – 1986.- Т.38, №5.- С.80-85.
39. Поляков А.Е. Липиды, атеросклероз и тромбоз. - Одесса, 1997.- 204 с.
40. Середюк Н.Н., Вакалюк И.П. Гемореологические и микроциркуляторные нарушения у больных стабильной стенокардией // Врачеб. Дело.- 1985.- №1.- С. 21-23.
41. Феоктистов И.А., Вологусев С.А., Карпов Р.С. Влияние липопротеидов высокой плотности на тромбининдуцированную агрегацию тромбоцитов // Бюлл. эксп. биол. и мед.- 1991.- №5.- С. 485-486.

42. Чайло П.П. Нарушение обмена липопротеидов.- Киев: Здоров'я, 1990.- 184 с.
43. Череватов Б.Г., Овчаренко Л.И., Шелет А.Н. Особенности антиангинального эффекта дилтиазема // Укр. кардіолог. журн.- 1998.- №10.- С. 13-16.
44. Шхвацабая И.К., Кравченко А.Н. Рецепторзависимая регуляция ионов Ca^{2+} в цитоплазме тромбоцитов больных гипертонической болезнью // Кардиология.- 1988.- Т.28, №10.- С. 72-77.
45. Alarayed A.A., Cooper M.B. In vitro adrenergic and collagen - induced mobilization of platelet calcium and its inhibition by naftopidil? Doxazosin and nifedipin // Br. J. Clin. Pharm.-1997.- Vol. 43.-№4.- P. 415-420.
46. Becker R.C. Thrombosis and the role of the platelet // Am. J. Cardiol.- 1999.-Vol. 83, Suppl 9A.-P.3E-8E.
47. Braunwald E., Jones R.N., Mark D.b. Diagnosing and managing unstable angina //Circulation.-1994.-Vol. 90, № 1.-P.613-622.
48. Carallo C. et al. Whole blood viscosity and haematocrit are associated with internal carotid atherosclerosis in men // Coron. Artery. Dis.- 1998.- Vol. 9, № 2-3.-P. 113-117.
49. Chien S. Microrheological basis of macrorheological behavior of blood // J. Rheolog.- 1981.-Vol. 24, № 6.- P. 950-951.
50. Chien S. Rheology of sickle cells and erythrocyte content // Blood cells.-1977.- Vol. 3, № 2.-P. 283-303.
51. Chien S. Usami S. et al. Effect of haematocrit and plasma proteins on human blood rheology at low shear rates //Appl. Physiol.- 1966.-Vol.21, №1.-P.81-87.
52. Cohn L. H. et al. Intrinsic plasma volume deficits in coronary artery disease. Effects of revascularization//Arch Surg.-1974.- Vol.108, №1.-P.57-60.
53. Conti C.R., Mehta J.L. Acute myocardial ischemia: role of atherosclerosis, thrombosis, platelet activation, coronary vasospasm and altered arachidonic acid metabolism//Circulation.-1987.-Vol.75,Suppl.2.-P.V84-V94.
54. Dale J., Landmark K.H., Myhre E. The effects by nifedipine, a calcium antagonist on platelet function//Am. Heart J.-1983.-Vol. 105, №1.-P.103-105.
55. Das. U. N. Prostacyclin as an endogenous antiarrhythmic agent // Basis Res. Cardiol.-1983.- Vol. 78, № 6-P. 716-718.
56. Davi G., Nivo S. Effects by nifedipine on thromboxane synthesis in vitro and in vivo//Thromb.res.-1982.-Vol.28, №7.-P.837.
57. Davies M., Thomas A. Thrombosis and acute coronary artery lesions in cardiac ischemic death // New Engl. J. Med.-1984.- Vol.310, №7.-P.1137-1140.
58. Emery A. C. et al. "Stress" polycythemia and hypertension // JAMA.-1974.-Vol. 229, № 2,-P. 159-162.
59. Fitzgerald A. G., Jennings L. K., Patrono C. Platelet-dependent vascular occlusion //New York: New York Academy of Sciences.-1994.-328p.
60. Fujinishi A. et al. Effects of nisoldipine on cytosolic calcium, platelet, aggregation, and coagulation / fibrinolysis in patients with coronary artery disease // Angiology.-1997.-Vol.48, № 6.-P.515-521.
61. Goldstein J. L., Brown M.S. Regulation of low density lipoprotein receptors.-1987.
62. Hampton J.W. et al. Plasma fibrinogen patterns in patients with coronary atherosclerosis//Circulation.-1966.-Vol.34,№ 6.- P. 1098.
63. Han P., Boatwright C., Ardlie N. Effect of the calcium entry blocking agent nifedipine on activation of human platelets and comparison with verapamil //Thromb. Haemost. 1983-Vol.50,№3.-P.513-517.
64. Harkness J. the viscosity of human blood plasma: its measurement in health and disease//Biorheology.-1971.Vol.8, №2.-P.171-174.
65. Henry P.D. Comparative pharmacology of calcium antagonists: nifedipine, verapamil and diltiazem // Am. J. Cardiol.-1980.-Vol. 46, №6.-P.1047-1058.
66. Hussain J. F., Sage S.O., Mahaut-Smith M.P.Reversible and irreversible Ca^{2+} spiking in single human platelets // J. Physiol. Proc.-1998.-Vol.506, №1.-P.71.
67. Ikeda Y. Potentiation of the anti-aggregating activities of prostacyclin by verapamil // Thromb. Haemost.-1979.-Vol.42, №1.- P.74-78.
68. Johnson H. Effects of nifedipine on platelet function in vitro and in vivo // Tromb. Res.-1981-Vol. 21, №4.-P.523-529.
69. Junker R. et al. Relationship between plasma viscosity and the severity of coronary heart disease //Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.-1998.-Vol. 18,№6.-P.870-875.
70. Kobrin I., Frochlich E.D. et al. Stable red cell mass despite contracted plasma volume in men with essential hypertension // J. Lab. Clin. Med.-1984.-Vol. 104,№1.-P.11-14.
71. Latta G., Verheggen R.,Rucker W. Inhibition of human platelet aggregation and thromboxane formation by calcium antagonists //Naunyn-Schmiedeb. Arch. Pharm.-1983.-Vol.324.-Suppl.-P.R49.
72. Lee A. J. The role of rheological and haemostatic factors in the hypertension // J. Hum. Hypertension.-1997.- Vol. 11, № 12.- P.767-776.
73. Levine S.P., Towell B. L. Platelet activation and secretion associated with emotional-stress //Circulation.-1985.-Vol.71, №6.- P.1129-1134.
74. Liu P.P., Mark S., Stewart D.J. Potential role of the microcirculation in progression of heart failure //Am. J. Card.-1999.-Vol.- 84, Suppl. 4A-P.23L-26L.
75. Loewe G.D.O. Epidemiological study of plasma and serum viscosity-relationship to lipids, coagulation and fibrinolysis // Thromb. Haemostas.-1985.-Vol.54, №2.-P.307-310.
76. Loewe G.D.O. Nature and clinical importance of blood rheology //Clin. Blood rheology / Ed. Loewe G.D.O., Vol. I.- London, 1988.- P.1-10.
77. Loewe G.D.O.,Barbenal J. C. Plasma and blood viscosity //Clin. Blood rheology /Ed. Loewe G.D., Vol.1.-London,1988.-P.11-44.
78. Loewe G.D.O., Forbes C.D., Rheology and cardiovascular disease //Clin. Blood rheology /Ed. Loewe G.D.O., Vol.11.- London,1988.-P.113-140.
79. Marcovitz J. N., Matthews K. A. Platelets and coronary heart disease: potential psychophysiological mechanisms //Psychosom Med.-1991.-Vol.53, №5.-P.643-668.
80. Martinez M. et al. The effect of long-term treatment with hypotensive drugs on blood viscosity and erythrocyte deformability in patients with essential arterial hypertension //Clin. Hemorheol. Microcirc.-1997.-Vol. 17, №3.-P.193-198.

81. Mayer G.A. Blood viscosity and subjects and patients with coronary heart disease //Can/ Med. Assoc. J.-1964.-Vol.91, №7.- P.951-959.
82. Mayer G.A. Hematocrit and coronary heart disease // Can. Med. Assoc. 1965. Vol.93, №22.- P.1151.
83. Mayer G.A. Relation of viscosity of plasma and whole blood //Am. J. Clin. Pathol.-1966.-Vol.45, №3.-P.273-275.
84. McIntyre N. Harry D.S. Lipids and lipoproteins in clinical practice.- London: Wolfe Publ. Ltd.- 1992.-160 p.
85. Meade T. W. Fibrinogen in ischemic heart disease // Europ. Heart J.- 1995.-Vol. 16,Suppl. A.- P.31-35.
86. Meade T. W. Mellows S. Haemostatic function and ischemic heart disease // Lancet.-1986.-Vol.2, № 8506.- P.533-537.
87. Mehta J. Platelets and prostaglandins in coronary artery disease //JAMA.-1983.-Vol.249, №20.-P.2818-2823.
88. Mehta J., Mehta P. Role of blood-platelets and prostaglandins in coronary-artery disease //Am. J. Cardiol.-1981.-Vol.48, № 2.- P.366-373.
89. Montagnani M. Effects of a calcium blocking agent (nifedipine) on red blood cell deformability in essential hypertension // Clin. Hemorheol.-1985.-Vol. 5, № 5.-P.713-718.
90. Ono H., Kimura M. Effect of Ca²⁺ -antagonistic vasodilators, diltiazem, nifedipine, and verapam on platelet aggregation in vitro // Arzheim. Forsch.-1981.-Vol. 31-2, № 7.- P.1131-1134.
91. Perret G. et al. Lack of effect of nifedipine on erythrocyte filterability and on membrane lipids in healthy volunteers //Clin. Hemorh.-1984.-Vol.4, №4.-P.401-405.
92. Prakash C. Anti-ischemic effects of amlodipine in patients with stable angina pectoris and myocardial ischemia during daily life //Am. J. Cardiol.-1999.-Vol.83, №7.-P.1117-1119.
93. Rand P.W., Barker E. Effects of plasma viscosity and aggregation on whole – blood viscosity // Am. J. Physiol.-1970.-Vol.218, № 3.-P.681-684.
94. Roe P.F., Harkness J. Plasma viscosity in the elderly //Geront. Clin.-1975.- Vol. 17. № 3.-P.168-172.
95. Rubba P., Mancini M. Hypercholesterolemia, blood rheology and hemodynamic //Curr. Opin. Lipidology.-1990.-Vol.1, №2.- P.341-345.
96. Sirtory C.R., Colly S. Influence of lipid-modifying agents on hemostatic //Cardiovasc. Drugs and Therap.-1993.-Vol.7, №5.- P.817-824.
97. Somberg J.C., Sandra M.A. Studies on central cardiac arrhythmogenesis //J. Neurol.-1985.-Vol.232, №3.-P.194.
98. Stuart J. Erythrocyte deformability //Clin. Blood rheology /Ed. Loewe G.D.0., Vol.11.-1988.-P.65-85.
99. Takahara K. Effects of nifedipine on platelet function //Amer. Heart. J.-1985.-Vol.109,№1.-P.4-8.
100. Takeda Y. Fibrinogen metabolism in patients with hypertension //Feder. Proc.-1966.-Vol.25, №2P1.-P.455-457.
101. Tarazi R. Hemodynamic role of extracellular fluid in hypertension //Circul res.-1976.-Vol.38, №6.-P.73-83.
102. Thompson G.R. (Томпсон Г.Р.) Руководство по гиперлипидемии: Пер. с англ.-London:Current Science,1991.-255p.
103. Tibblin G., Bergentz S.E. et al. Hematocrit, plasma protein, plasma volume, and viscosity in early disease //Am. Heart. J.-1966.-Vol.72, №2.-P.165-166.
104. Tsuda Y. Chronic hemorheological effects of the calcium antagonist nifedipine in essential hypertension //Arzneim. Forschung.-1997.-Vol.47, №8.-P.900-909.
105. Turrito V.T. Platelet rheology //Clin. Blood rheology /Ed. Loewe G.D.0., Vol.1.-1988.-P.111-128.
106. Turrito V.T., Baumgartner H.R. Platelet interaction with subendothelium in a perfused system: physical role of red blood cells //Microvasc. Res.-1975.-Vol.9, №3.-P.335-344.
107. Volger E., Kershback R. Effect of the rheology of blood of acute hypoxia in healthy men and of chronic hypoxia in patients //Int. J. Microcircul.-1984.-Vol.3, №3-4.-P.396.
108. Waller D.G., Nicolson H.P., Roath O.S. The acute effects of nifedipine on red cell-deformability in angina pectoris //Br.J.Clin. Pharm.-1984.-Vol.17, №2.-P.133-138.
109. Weaver J.P.A., Evans A., Walder D.N. The effect of increased fibrinogen content on the viscosity of blood //Clin.Sci.-1966.-Vol.31, №1.-P.87-91.
110. Wiczorek I., Ludlam C.A., Fox K.A. Tissue-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor activities as predictors of adverse events in unstable angina //Am.J.Cardiol.-1994.- №74, №5.-P.424-429.
111. Wilhelmssen L. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction //New Engl.J.Med.-1984.-Vol.311, №8.-P.501-505.
112. Yarnell J.W.G., Sweetnam P.M. Haemostatic factors and ischemic heart disease //Br.Heart J.-1985.-Vol.53, №5.-P.483-487.
113. Yusuf S. Pathophysiology and management of patients with acute ischemic syndrome: some perspectives //Int.J.Clin.Pract.-1997;Suppl.90.-P.1-7.

SUMMARY

CALCIUM ANTAGONISTS: HEMORHEOLOGICAL EFFECTS IN HEART – VASCULAR PATHOLOGY PATIENTS (survey of literature)

Kichko M.M., Bichko M.V., Kogutich I.I., Yavorskiy I.A., Sichka E.M., Bichka Y.M.

The literature survey includes 114 scientific information and sources. The authors give a detailed characteristics of calcium antagonists, the role of hemorheologic disorders in the pathogenesis of arterial hypertension and ischemic heart disease a high clinical efficiency of calcium antagonists in this category of patients is lightly connected with positive effects of these medicines upon rheologic flood peculiarities.

Jo authors mind it confirms the calcium antagonists prescription to arterial hypertension with stenocardia patients.